

000777974

WPI Acc No: 1971-196215/197111

Benzimidazole compound prodn - zole compound

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 71009581	B				197111	B

Priority Applications (No Type Date): JP 6757673 A 19670908

Abstract (Basic): JP 71009581 B

Benzimidazole derivs. of formula:- (I) (where R¹ and R² are lower alkyl or aryl; R³ is H, halogen; lower alkoxy; A and A' are lower alkylene; R⁴ and R⁵ are lower alkyl or together with adjacent N-atom are morpholino, piperidino or 4-(lower)alkyl-1-piperazinyl; n is 0 or 1;) are prepd. by reacting a cpd. (II) with a cpd. (III) (where X is H, OH, halogen alkoxycarbonyloxy or aralkyloxycarbonyloxy). Cpds. (I) have antiinflammatory, analgesic, CNS depressant, stimulating and vasodilating activity.

Title Terms: BENZIMIDAZOLE; COMPOUND; PRODUCE; COMPOUND

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-000/00; C07D-000/00

File Segment: CPI

⑨Int.Cl.

⑥日本分類

日本国特許庁

⑩特許出願公告

O 07 d
A 61 k16 E 363
16 E 431.1
16 E 451.1
16 E 462
30 B 4
30 B 53

⑩特許公報

昭46-9581

④公告 昭和46年(1971)3月11日

発明の数 1

(全4頁)

1

2

④ベンズイミダゾール化合物の製法

①特 願 昭42-57673

②出 願 昭42(1967)9月8日

③発 明 者 長谷川元

武蔵野市中町2の25の6

同 丸山裕

東京都杉並区和田2の35の7

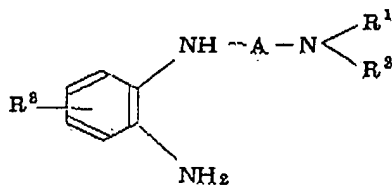
④出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野3の35

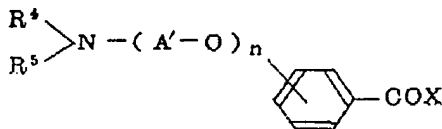
代 理 人 弁理士 高宮城勝

発明の詳細な説明

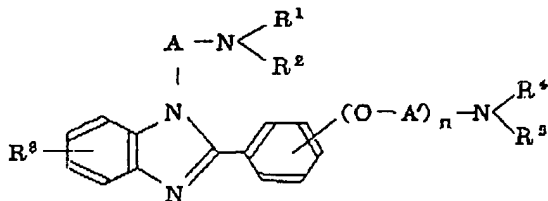
本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式



で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



で表わされるベンズイミダゾール化合物の製法に関する。

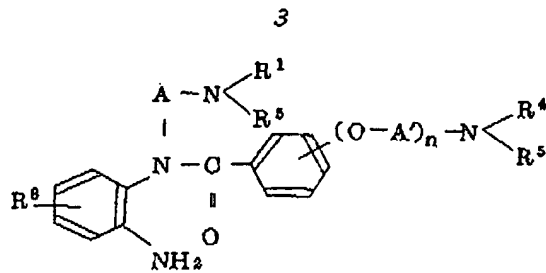
上記各式中、A, A'は低級アルキレン基(たと

えばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなど)を、 R^1, R^2 は同一または異なつて低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、アリール基(たとえばハロゲン置換分として有していてもよいフェニル)を、 R^3 は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、 R^4, R^5 は同一または異なつて低級アルキル基または R^4, R^5 が互に連結して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ピペリジノ基または4-低級アルキル-1-ピペラジニル基を形成する基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキシなど)を、nは0または1を表わす。

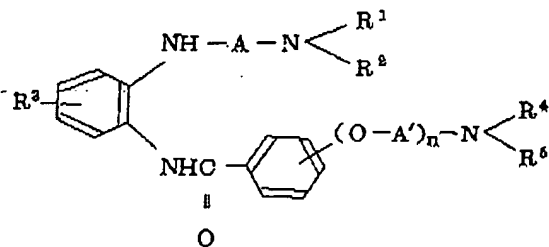
20 本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要により脱酸剤、結合剤、縮合助剤の存在下にまたは酸化条件下に、また必要により加熱することにより行なわれる。

とりわけ好ましい本発明の実施態様としては、

①Xが水素の場合には、一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性亜硫酸ナトリウム付加体とを、溶媒中で、直接または酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②Xが水素以外の場合には、一般式(I)および(II)の化合物を、溶媒中で、ピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させて中間体、



または



〔式中各記号は前記と同意義〕

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式(Ⅲ)の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸などの無機酸または酢酸、シユウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸塩と付加塩を形成させることができる。

本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理作用を示し、医薬として有用である。

実施例 1

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズアルデヒド・酸性亜硫酸ナトリウム付加物 17 g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)アニリン 10 g、エタノール 200 ml を 8 時間還流させる。反応混合物を亜硫酸ナトリウム 20 g を含む水 300 ml 溶液に注ぎ、激しく攪拌する。分離する油状物をクロロホルムで抽出し、水洗・乾燥・濃縮後、イソプロパノール 200 ml に溶かし、濃塩酸 14 ml を加えて塩酸塩にする。結晶を濾取し、イソプロパノールから再結晶すると、融点 139~143℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・2 水和物 14.1 g が得られる。

実施例 2

酸性亜硫酸ナトリウム 7 g と水 10 ml の溶液に

かきまぜながら 4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンズアルデヒド 15.5 g とイソプロパノール 70 ml の溶液を加え、1 時間還流させる。次に 2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)アニリン 9.7 g とイソプロパノール 150 ml の溶液を加えて 3 時間反応させる。冷後、実施例 1 と同様に処理し、得られる粗塩酸塩をエタノールから再結晶すると、融点 141~148℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・5 水和物 16.3 g が得られる。

実施例 3

4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンズアルデヒド 13 g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン 11.5 g、10% パラジウム炭素 10 g、ベンゼン 200 ml の溶液を、空気導入管より空気を吹き込みながら 4 時間反応させる。冷却後、触媒を濾去し、ベンゼン層を酸性亜硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗い、乾燥後、濃縮する。残渣に希塩酸 300 ml と脱色炭を加え、煮沸した後、濾過する。濾液を炭酸カリウムで中和後、希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出層を水洗・乾燥・濃縮後、イソプロパノール 10 ml に溶かし、濃塩酸 15 ml を加えて塩酸塩とし、イソプロパノールから再結晶すると、融点 109~112℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]-4-クロロベンズイミダゾール・3 塩酸塩・5 水和物 12.4 g が得られる。

実施例 4

4-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ)ベンズアルデヒド 17 g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン 11.5 g、エタノール 300 ml の溶液を 2 時間還流させる。次にこの溶液に酢酸第 2 銅 25 g と水 250 ml の溶液を滴下し、さらに 1 時間反応させる。冷却後、硫化水素を導入し飽和させる。硫化銅を濾別し、濾液に活性炭を加え、煮沸した後、濾過する。エタノールを留去し、炭留物を 1 規定塩酸 300 ml に溶かし、脱色炭を加えて煮沸後、濾過する。冷却後、濾液を炭酸カリウムで中和し、ついで希水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出層を水洗・乾燥・濃縮後、エタノール 200 ml に

5

溶かし、濃硫酸 15 ml を加えて塩酸塩とする。エタノールから再結晶すると、融点 233~236℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・4 塩酸塩・3 水和物 19.4 g が得られる。

実施例 5

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸 12 g とクロロホルム 70 ml の溶液に塩化チオニル 7 g とクロロホルム 2.0 ml の溶液を少量づつ振りまぜながら 10℃ 以下で加える。添加後 3 時間還流させ、冷却後、トリエチルアミン 12 g、クロロホルム 300 ml 溶液を加え、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸クロライドのクロ

ロホルム溶液を調製する。
2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)アニリン 10 g とクロロホルム 100 ml の溶液に、かきまぜながら 0℃ 以下に保ち、上記の酸塩化物のクロロホルム溶液を微量液送ポンプで添加する。20 添加後一夜室温で放置し、反応液を希水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗い、クロロホルムを溜去する。残留する油状物を油浴中 160℃ で 4 時間反応させる。冷却後、この油状物を実施例 1 と同様に塩酸塩とすると、融点 139~143℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・2 水和物 5.8 g が得られる。

本品は混融試験、赤外吸収スペクトルなどから 30 実施例 1 の化合物と同一であることが確認された。

実施例 6

4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)安息香酸 13 g、トリエチルアミン 6.5 g、クロロホルム 70 ml の溶液に、かきまぜながら 0℃ 以下で、35 クロロ炭酸エチル 7 g とクロロホルム 50 ml の溶液を滴下する。滴下後、5 時間室温で放置し、これに 2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン 11.5 g とクロロホルム 50 ml 溶液を 5℃ 以下で滴下する。一夜放置後、40 以下実施例 5 と同様に処理すると、融点 175~177℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・3 塩酸塩・1 $\frac{5}{8}$ 水和物 11.3 g が得られる。

6

実施例 7

4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)安息香酸 13 g、ジシクロヘキシルカルボジイミド 12 g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン 11.5 g、ピリジン 100 ml の溶液を 10℃ で 1 時間、室温で一晩放置後、8 時間還流させ、ピリジンを溜去する。残渣に 1 規定塩酸 300 ml を加え、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。以下実施例 1 と同様に処理すると、融点 175~177℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・3 塩酸塩・1 $\frac{5}{8}$ 水和物 7.6 g が得られる。

本品は元素分析、赤外吸収スペクトル、混融試験から実施例 6 の化合物と同一であることが確認された。

本発明方法によると、さらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・3 水和物
融点: 130~132℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・2 塩酸塩・2 水和物
融点: 201~203℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・3 水和物
融点: 117~119℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・4 塩酸塩
融点: 251~260℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・4 塩酸塩・3 $\frac{1}{8}$ 水和物
融点: 214~216℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・5 水和物

7

融点: 112~115℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-{2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ}フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・4塩酸塩・5水和物、

融点: 95~101℃

1-(4-ジブチルアミノブチル)-2-[2-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・塩酸塩

融点: 197~202℃

1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[2-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩

融点: 221~230℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル]-6-メトキシベンズイミダゾール・塩酸塩・5水和物

融点: 123~125℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-メトキシベンズイミダゾール・3塩酸塩・ $3\frac{1}{2}$ 水和物

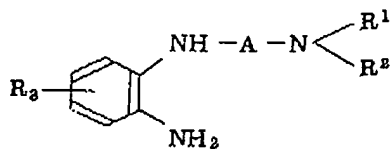
融点: 118~124℃

1-(3-ジ- α -クロロフェニルアミノプロピル)-2-[4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩

融点: 160~165℃

特許請求の範囲

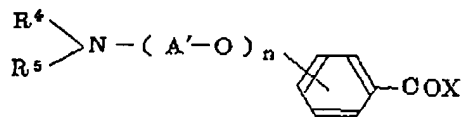
1 一般式



8

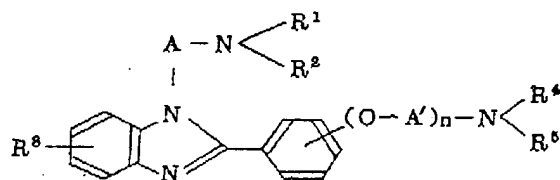
[式中 R^1 , R^2 は同一または異なつて低級アルキル基、アリール基を、 R^3 は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を、Aは低級アルキレン基を示す] で表わされる化合物と一般式

5



10 [式中 R^4 , R^5 は同一または異なつて低級アルキル基または R^4 , R^5 が互に連結して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ピペリジノ基または4-低級アルキル-1-ピペラジニル基を形成する基を、 A' は低級アルキレン基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラキルオキシカルボニルオキシを、nは0または1を示す。]

で表わされる化合物とを縮合・閉環させることを特徴とする一般式



[式中各記号は前記と同意義を示す。]

で表わされるベンズイミダゾール化合物の製法。